

## 상염색체우성 다낭신 치료의 최신 지견

<sup>1</sup>국군수도병원 내과, <sup>2</sup>을지대학교 의과대학 을지병원 내과

박혜인<sup>1</sup> · 황영환<sup>2</sup>

### Recent Advances in the Management of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease

Hayne Park<sup>1</sup> and Young-Hwan Hwang<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, Armed Forces Capital Hospital, Seongnam, Korea

<sup>2</sup>Department of Internal Medicine, Eulji General Hospital, Eulji University College of Medicine, Seoul, Korea

Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) is the most common hereditary kidney disease. It is characterized by the dysregulated growth of kidney cysts, resulting in end-stage kidney failure. By identifying the genes involved in ADPKD and detailing the molecular pathology of the disease, putative therapeutic agents have been developed. However, clinical trials of vasopressin receptor antagonists and somatostatin analogues have raised several concerns among researchers and clinicians. Questions regarding when and who to treat and what surrogate marker to use for describing endpoints have been raised. This review focuses on the current methods for managing ADPKD and describes recent findings from clinical trials. The main difficulties associated with implementing therapeutic agents in patients with ADPKD and considerations for clinical settings will also be discussed. (Korean J Med 2015;89:169-178)

**Keywords:** Polycystic kidney diseases; Renal insufficiency, Chronic; Hypertension

#### 서 론

상염색체우성 다낭신(이하 다낭신)은 가장 흔한 유전성 신장질환으로 양쪽 콩팥에 다수의 낭종이 생기고 자람으로써 신기능 감소 및 신부전을 초래하는 질환으로, 발병률은 나라별로 약간의 차이가 있으나 대개 1,000명당 1명꼴로 알려져 있다[1]. 60세까지 전체 환자의 약 반수가 신대체요법이 필요한 말기 신부전에 도달하게 되며, 국내에서 투석 환자의

원인 중 약 2%를 차지하여 당뇨, 고혈압, 사구체 신염 다음으로 흔한 원인이다. 다낭신은 양쪽 콩팥의 구조적, 기능적 결함을 가져올 뿐 아니라 각종 신장의 합병증을 동반할 수 있기 때문에 비교적 질환의 초기단계에서부터 관리가 필요하다.

다낭신은 PKD1과 PKD2 유전자의 결함에 의해 발생하는 것으로 알려져 있고, 이들 유전자는 각각 polycystin-1과 polycystin-2라는 단백질을 코딩한다. 원인유전자와 코딩단백이 밝

Correspondence to Young-Hwan Hwang, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Eulji General Hospital, Eulji University College of Medicine, 68 Hangeulbiseok-ro, Nowon-gu, Seoul 139-711, Korea

Tel: +82-2-970-8630, Fax: +82-2-971-8212, E-mail: ondahl@eulji.ac.kr

Copyright © 2015 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

혀진 이후 유전자 돌연변이에 따른 세포내 신호전달계의 다양한 변화와 이상이 알려지고, 질병의 임상 경과를 추적 비교할 수 있는 영상분석법이 확립되면서 질병의 진행을 막기 위한 약물 요법이 시도되고 있다. 특히 2014년에는 전 세계의 다낭신 전문가들이 모여 다낭신 진단 및 치료에 있어 논란이 되고 있는 부분에 대해 합의점을 도출하고 가이드라인을 세우는 일을 시작하였다[2].

본 종설에서는 최근 3년간 진행된 임상연구 및 kidney disease improving global outcomes (KDIGO) controversies conference 내용을 중심으로 다낭신 진료 및 치료에 있어 임상적으로 적용 가능한 주요 이슈를 다루고자 한다.

### 치료군의 선정

다낭신은 질병초기에는 낭종이 차지하지 않은 정상 신실질의 보상작용으로 신장 기능이 비교적 오랜 기간 유지된다. 이러한 초기 단계에는 신장 및 신장의 합병증에 대한 일반적인 관리에 초점을 맞추지만, 만성 신부전으로 진행할 위험이 높은 대상자에서 신기능 보존 및 낭종성장 억제를 위한 약물치료를 시작할 필요가 있다. 특히 최근 10여 년 동안 분자생물학적으로 약물치료의 타겟이 밝혀지면서 신기능 감소 속도를 줄이고, 낭종의 성장을 억제하기 위한 약물치료 연구가 활발해지고 있으며, 치료를 시작하기 위한 고위험군 선정이 중요하게 되었다. 다낭신에서 만성신부전으로 진행되는 위험인자로는 총신장부피(total kidney volume, TKV) [3], PKD1 유전자형[4], 초기에 진단된 경우, 초기 고혈압 동반여부[5], 단백뇨 및 육안적 혈뇨[6,7]가 있다.

PKD2에 비해서 PKD1 유전자의 돌연변이가 있을 때 신부전을 비롯한 합병증 위험이 높다는 사실은 이미 알려진 바 있다[8]. 최근에는 여기에 더해 PKD1 유전자 돌연변이 중에서 아미노산 변이만 있고 중도 절단되지 않는 변이(non-truncating mutation)가 PKD2와 예후의 차이가 없다고 알려지고[9], 차세대 염기서열분석의 발전으로 유전자 검사의 비용 대비 검출률이 개선될 것으로 전망하고 있어서, 유전자 검사가 환자의 진단 뿐 아니라 장기 예후를 예측하는 데 활용될 가능성이 높다. 현재 국내에서도 유전자 검사가 가능하지만[10], 아직 임상에서 예후 평가 목적으로 하기에는 비용 부담이 큰 게 현실이다. 대신 가족력을 자세히 청취하는 것이 대안이 될 수 있다. 한 연구에 따르면 PKD1 가계의 경우 대부분 55세 이전에 만성신부전에 도달한 가족력이 있었고, 70세 이후에야 투석을 한 경우 PKD2 가계로 예측되었다

**Table 1. Risk factors for disease progression in ADPKD**

Height-adjusted total kidney volume (htTKV) > 600 mL/m
Change of age-adjusted htTKV > 3.0% per yr
Protein-truncating mutation in PKD1 or family history of end-stage renal disease < 55 yr
Annual decline of glomerular filtration rate (GFR) > 4 mL/min
Early age at diagnosis
Early onset of hypertension
Albuminuria
Gross hematuria

ADPKD, autosomal dominant polycystic kidney disease.

[11,12].

또한 질병 초기에 비교적 안정적으로 유지되는 신장기능과는 달리 낭종의 성장에 따라 신장이 지속적으로 커지기 때문에, TKV가 질환 경과를 잘 반영할 수 있는 바이오마커로 인정받고 있다. Consortium for radiologic imaging studies of polycystic kidney disease (CRISP) 연구 대상자 241명을 최대 8년간 추적 관찰하여 만성콩팥병 3단계로 진행되는 위험인자를 조사한 결과, 연령, 혈청 크레아티닌, 알부민뇨, MCP-1 등의 다른 요인들보다 초기에 측정된 키보정 총신장부피(height-adjusted TKV, htTKV)가 600 mL/m 이상인 경우 예측력이 가장 우수했다(area under curve 0.84) [13]. 또한 최근에는 나이에 따른 htTKV 증가속도에 따라 고위험군을 선별하는 기준도 제시되어 한층 다낭신 임상시험에 대한 영상의학적 선정기준이 확실해지고 있다. CRISP 연구진은 이론적으로 htTKV 150 mL/m를 기준으로 연간 htTKV의 변화율을 < 1.5% (1A군), 1.5-3.0% (1B군), 3.0-4.5% (1C군), 4.5-6% (1D군), > 6% (1E)군으로 나누어 분석하였을 때 10년 이내에 만성신부전에 도달하는 비율이 1A군 2.4%에 비해 1E군에서 66.9%로 현격히 차이가 남을 밝혔다[14]. 한편, CRISP 연구에 따르면 신장기능은 TKV가 1,500 mL에 달한 후에야 연간 평균 4 mL/min 이상으로 감소하기 시작한다. 따라서 이 모든 위험인자를 정리하여 약물 치료를 고려해야 하는 고위험군을 정의하면 다음과 같다(Table 1).

### 치료효과 모니터링

이전 다낭신 임상연구들에서는 약물의 효과를 관찰하지 못하는 경우가 많았는데, 이는 초기 다낭신 환자에서는 신기능의 변화가 미미하며, 또한 예전에는 영상학적 부피측정법이나 혈청 또는 소변내 바이오마커가 개발되지 않아 그 변화

를 관찰하기 어려웠기 때문이다. 신기능의 변화나 신부전 도달이라는 결과치 대신 치료효과를 모니터링할 수 있는 좋은 방법으로 최근 영상의학적 계측을 통한 TKV의 변화율이나 혈청 또는 소변내 바이오마커, 그리고 환자가 주관적으로 느끼는 삶의 질이나 증상의 호전여부가 사용되고 있다.

TKV는 초음파, computed tomography (CT) 또는 magnetic resonance imaging (MRI)을 사용하여 측정할 수 있는데, 일반적으로 임상시험에서 치료의 효과를 모니터링하는 데는 ellipsoid 방법으로 추정된 TKV나 stereology 기법을 이용한 TKV가 사용된다[2]. Ellipsoid 방법은 신장의 장경, 단경, 깊이를 수식에 넣어 추정하는 방법으로 누구나 손쉽게 사용할 수 있으며, CT 또는 MRI에서 얻은 영상에서 ellipsoid 방법으로 추정된 TKV가 stereology 기법을 이용한 TKV와 매우 잘 일치하므로 임상 진료에서도 적용하는 게 어렵지 않다[14].

이 밖에도 급성신부전이나 만성신질환에서 연구되는 다양한 혈청 또는 소변 바이오마커들이 다낭신 환자에서도 평가되고 있다[15]. 특히 다낭신 환자에서 신장낭종이 커지기 이전부터 고혈압이 합병되고, 신장내 레닌-안지오텐신 시스템의 활성화가 대두되면서 소변내 레닌-안지오텐신계의 활성도를 나타내는 소변내 바이오마커가 연구되고 있다[16]. 또한 낭종의 성장에 따라 신실질의 염증 및 섬유화를 반영할 수 있는 혈청 및 소변내 바이오마커의 연구도 활발하다[17]. 향후 영상의학적 평가와 함께 이러한 바이오마커들을 조합해서 다낭신의 진행 여부를 예측할 수 있을 것으로 기대한다.

## 치 료

### 초기 관리 단계

신장기능이 비교적 정상으로 유지되는 다낭신 환자에서는 신기능을 보존하고 합병증을 적절히 관리함으로써 신기능의 급성 악화를 예방하는 것에 치료의 초점이 맞춰져 있다. 적절한 수분 섭취를 유지하고, 고혈압을 적극적으로 치료하며, 합병증을 조기에 진단하고 치료하는 것에 대해 알아보겠다.

#### 적절한 수분 섭취

다낭신에서는 항이뇨 호르몬인 바소프레신(arginine vasopressin, AVP)이 증가되어 있으며, 이는 원위세뇨관과 집합관에 위치한 AVP 수용체(vasopressin type 2 receptor, V2R)에 결합하여 세포내 3'-5'-cyclic adenosine monophosphate (cAMP)를 증가시켜 낭종의 성장을 야기한다고 알려져 있다. 따라서 다량의 수분섭취는 신장에서의 바소프레신 생성을 억제하는

효과와 함께 낭종의 성장을 억제할 수 있지 않을까 하는 이론상 추측이 있어왔다. 바소프레신과 관련한 재미있는 동물 실험으로, 다낭신 마우스의 수분섭취를 늘렸더니 혈중 바소프레신 농도가 감소되면서 AVP 수용체 길항제 치료와 비슷하게 낭종 성장을 억제할 수 있었다[18]. 한 전문가 리뷰에서는 하루 2.5-4 L 정도 소변을 볼 수 있게 수분을 섭취하여 소변 오스몰농도를 250 mOsm/kg 이하로 감소시키면, 바소프레신 분비를 지속적으로 억제해서 낭종 성장을 늦출 수 있다고 권고하였다[19].

그러나 다낭신 환자에서 다량의 수분섭취가 실제로 이로움에 대해서는 확실한 근거는 없다. 다낭신 환자 18명과 16명을 각각 다량섭취군(high water intake group, 하루 50 mL/kg 이상 또는 2.5-3.0 L 섭취)과 자유섭취군(free water intake group)으로 무작위 배정하고 1년간 추적 관찰한 연구가 최근 발표되었다. 두 군 간의 연구 전 TKV 및 신장기능은 유의한 차이가 없었으나 소변 내 소듐 배출량은 다량섭취군이 유의하게 많았다. 연구 결과, 다량섭취군에서 자유섭취군에 비해 혈중 AVP를 대변하는 copeptin 수치가 유의하게 감소되어 있었다. 그러나 일차 평가 지표였던 콩팥 부피와 이차 평가 지표였던 신장 기능의 변화에 있어서 두 군 사이에 유의한 차이는 없었다. 한편, 다량섭취군에서 이전의 콩팥 부피 증가와 glomerular filtration rate (GFR) 감소 속도에 비해서 연구 기간 동안 유의하게 심해지는 결과가 나타났[20]. 다량섭취군에서 요 소듐 배출량이 많았고, 다량의 수분섭취가 바소프레신에 의한 보상 작용을 방해해서 초기에 GFR 감소폭이 컸을 가능성이 있으나[21], 적은 수의 대상자에서 1년의 추적 관찰만으로는 결론을 짓기 어렵다. 또 다른 연구에서 보면, 1주일간 하루 3 L의 수분을 섭취했을 때 요 오스몰농도를 평균 270 mOsm/kg까지 낮출 수 있었으나, 혈중 바소프레신 활성도를 반영한다고 생각하는 요 cAMP는 부분적으로만 억제할 수 있었다[22].

현재로서 적절한 수분 섭취는 다낭신에 흔한 요로 결석과 감염을 예방하는 데도 도움이 되므로, 콩팥 기능이 정상인 환자에서 약물을 사용할 수 있기 전까지 시도해 볼 만한 방법이라고 생각된다. 다량의 수분 섭취가 다낭신의 질병경과에 미치는 영향에 대해서는 대규모의 임상시험에서 규명되어야 한다.

#### 적극적인 혈압조절

고혈압은 다낭신에서 가장 흔한 신장 증상으로 약 65-93%에서 합병되며, 신부전 진행 및 심혈관계 합병증의 주요 위험

인자이다. 상대적으로 젊은 나이부터 혈압이 상승하는데, 질병 초기 단계부터 레닌-안지오텐신계가 활성화되는 것과 연관되어 있다고 알려져 있다[23]. 75명의 환자를 7년간 추적 관찰한 연구에서 혈압 120/80 mmHg 이하를 목표로 조절한 군에서 좌심실 비대 감소폭이 컸으며[24], modification of diet in renal disease (MDRD) 연장추적연구에 포함된 200명의 다낭신 환자군에서 목표 혈압을 낮게 했던 경우(평균 동맥압 < 92 vs. < 107 mmHg) 신부전 진행을 늦추는 데 유의한 영향을 미쳤던 점을 근거로 하여[25], < 130/80 mmHg를 목표로 하여 레닌-안지오텐신계 차단제(안지오텐신 전환효소 억제제[angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEi] 또는 안지오텐신 수용체 길항제 [angiotensin receptor blockers, ARB])를 우선 사용하고 있다. 그러나 다낭신 환자의 혈압조절에 있어 적절한 목표 혈압이 얼마인지, 어떤 계열의 항고혈압제를 사용하는 것이 유리한지에 대해서는 근거가 부족한 상태였다.

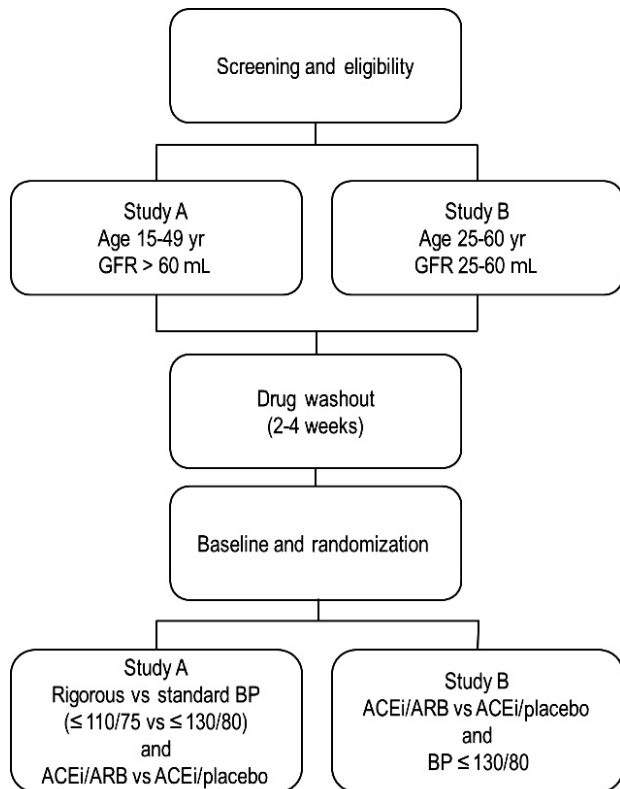
이에 대한 해답을 얻고자 다낭신 환자를 대상으로 시행한 대규모 임상시험 결과가 최근에 발표되었다. HALT progression

of polycystic kidney disease (HALT PKD; NCT 00283686 & NCT 01885559) 연구는 고혈압이 있는 다낭신 환자를 대상으로 2006년 미국 국립 보건원의 후원으로 시작되어 5년간 진행되었다[26-28]. 연구 대상자의 초기 신기능에 따라서 Study A 와 B로 나누어 진행하였고(Fig. 1), Study A에서는 다시 두 가지 목표 혈압(110/75 vs 130/80 mmHg)과 ACEi/ARB 병용 대 ACEi 단독의 비교를 하는 총 4가지 군으로 무작위 배정했고, Study B에서는 130/80 mmHg 이하로 조절하면서 ACEi/ARB 병용 대 ACEi 단독 요법을 비교했다. Study A는 일차 평가 지표로 TKV의 변화율을 일차평가지표로 설정하였고, Study B는 GFR의 50% 감소, 말기신부전 또는 사망의 복합을 일차 평가지표로 약 5년을 추적관찰하였다.

우선, 초기 다낭신 환자를 대상으로 했던 HALT A연구는 총 558명이 참여했으며 표준목표혈압군(120/70-130/80 mmHg) 과 낮은목표혈압군(95/60-110/75 mmHg) 모두 혈압은 목표에 맞게 유지되었다. 결과 지표인 TKV 증가율은 표준목표혈압군에 비해서 낮은목표혈압군에서 연간 1% 낮았다(연간 5.6 vs. 6.6%,  $p = 0.006$ ). 또한, 심혈관계 합병증을 반영하는 좌심실 질량지수(left ventricular mass index)도 낮은목표혈압군에서 유의하게 감소하였으며(연간 -1.17 vs -0.57  $g/m^2$ ,  $p < 0.001$ ), 단백뇨도 유의하게 감소하는 결과를 보였다(연간 -3.77 vs +2.43%,  $p < 0.001$ ). 그러나 GFR의 변화는 두 군 모두 연간 약 3 mL/min/1.73  $m^2$  감소하여 차이가 없었다. ACEi/ARB군과 ACEi 단독군의 비교 결과 두 가지 결과 지표 모두 유의한 차이가 없었다. 한편, 진행된 단계의 다낭신 환자를 대상으로 한 HALT B 연구에서는 ACEi/ARB군과 ACEi 단독군에서 혈압의 정도나 복합 지표에 대한 생존분석 결과에서 두 군 간에 차이가 없고, GFR 감소속도 역시 다르지 않았다.

이상의 결과를 종합하자면, 초기 다낭신 환자에서 혈압의 적극적인 조절은 1) 심혈관계 합병증 및 단백뇨 감소의 효과가 있었고, 2) 총신장부피의 증가속도를 감소시켰으나, 3) ACEi/ARB 병용요법은 추가적인 이득은 없었다. 그러나 적극적인 혈압조절 및 혈압약 제재의 종류에 따른 장기적인 신기능 보존효과에 대해서는 추가적인 연구가 필요한 부분이다.

따라서 혈압은 현재 추천되는 130/80 mmHg 이하로 조절하도록 권고하되 환자에 따라서 목표를 개별화해야겠다. 레닌-안지오텐신계 차단제로 조절이 안 될 경우 다른 종류의 레닌-안지오텐신계 차단제를 추가하기보다는 다른 계열의 항고혈압제를 사용하는 게 바람직하다고 생각되며, 동반질환이나 질병의 진행 정도에 따라 약제를 선택하는 것이 좋겠다. 저자의 경우, 이차 약제로 우선 베타 차단제 또는 알파/베타



**Figure 1.** Study design of HALT-PKD [26]. HALT-PKD, HALT progression of polycystic kidney disease; GFR, glomerular filtration rate; BP, blood pressure; ACEi, angiotensin converting enzyme inhibitors; ARB, angiotensin receptor blockers.

-차단제(예, 카베디롤[carvedilol])를 추가하고, 디하이드로피리딘계 칼슘통로차단제를 다음으로 사용한다. 다낭신 환자의 대부분은 요비중이 낮고, 다뇨(polyuria)가 흔한 특성이 있어서 이노제가 필요한 경우가 많지 않고, 이노제는 레닌-안지오텐신계를 활성화하거나, AVP 증가 및 cAMP를 활성화할 수 있다는 점에 유의해야 한다. 또한, 베라파밀(verapamil) 같은 비-디하이드로피리딘계 칼슘통로차단제는 낭종성장을 악화시킨다는 동물실험 보고가 있으므로 피하는 것이 좋겠다[29].

### 합병증 관리

#### 혈뇨 및 낭종출혈

낭종 출혈 및 육안적 혈뇨는 다낭신에서 흔히 동반되는 합병증으로, 약 30-50%에서 동반되며, 대개 한 환자에서도 반복적으로 발생한다[30]. 혈뇨의 흔한 원인으로는 낭종 출혈, 요로 결석, 낭종 감염 등이 있으며, 흔하지 않기는 종양이 있을 수 있다. 낭종 출혈만으로도 발열이 될 수 있으며, 이때에는 낭종 감염과의 구분이 어려울 수 있다. 육안적 혈뇨가 발생한 경우에는 충분한 수분 섭취, 침상 안정, 통증 조절을 하면 대개 2-7일 내 증상이 완화된다. 그러나 보존적 요법에도 7일 이상 지속되는 육안적 혈뇨가 있거나, 고열 등 낭종 감염의 합병이 의심될 때, 혈압이 감소될 정도로 심한 출혈이 의심되는 경우에는 의뢰인에게 문의하여 입원치료가 필요할 수 있다. 낭종 출혈의 초기에는 급성 신부전의 위험성 때문에 레닌-안지오텐신계 차단제나 이노제, 비스테로이드성 소염제의 사용 중단이 권고된다[31]. 증례 보고 수준이긴 하지만 보존적 요법에도 듣지 않는 만성적인 혈뇨나 출혈이 있을 경우 트라넥사민산(tranexamic acid)을 사용해서 효과적으로 출혈을 치료한 경우가 보고되었다[32,33].

#### 요로 결석

요로 결석은 다낭신 환자의 20%에서 관찰되며, 신장내 소변 정체와 요증 citrate의 감소가 발병의 주요기전이다. 요산 결석이 칼슘 결석보다 더 빈번한데, 이는 암모니아 배설 장애에 따른 요 산성화에 의한 것으로 해석된다[34]. 요로결석은 비조영 CT로 진단하며, 최근 듀얼에너지(dual energy) CT로 요산결석을 칼슘결석으로부터 구분해 낼 수 있다는 보고가 나오고 있다[35]. 요산결석 및 수산화칼슘(calcium oxalate) 결석의 경우 구연산칼륨(potassium citrate) 치료가 권장된다. 요산결석이 있는 다낭신 환자에서 요산을 낮추는 치료를 하는 것이 결석의 빈도를 줄인다는 보고는 아직 없다. 체외충격파쇄석술(extracorporeal shock wave lithotripsy)이나 경피적 신결석술(percutaneous nephrostolithotomy) 등은 경험자에 의해 시

도될 때 다낭신 환자에서도 안전하게 시도될 수 있다[36].

#### 낭종 감염

낭종 감염을 포함한 요로감염은 다낭신 환자의 20-25%에서 평생 1번 이상 경험한다고 알려져 있으며, 낭종 감염(신장 낭종 및 간낭종 감염)을 감별진단하는 것은 매우 어렵다. 확진은 의심되는 낭종에서 낭종액을 추출하여 균을 동정하거나 염증소견을 관찰하는 것이지만, 실제로 다수의 낭종이 있는 신장에서 감염된 낭종을 찾기도 어렵고 낭종액을 추출하기도 어려우므로 대개는 임상적으로 진단하고 있다. 1) 발열이 38.5°C 이상 3일간 지속되면서 2) 복부 통증(대개는 특정부위를 가리킬 수 있음)이 동반되고 3) C-reactive protein이 50 mg/L 이상 상승되어 있으면서, 낭종 출혈을 배제할 수 있을 때 임상적으로 낭종감염을 진단할 수 있다[37]. 최근에는 양전자 단층촬영(<sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography)이 낭종감염을 진단하는 데 가장 효과적인 영상검사로 부각되고 있다[38]. 치료는 낭종 투과력이 좋은 fluoroquinolone 계열을 일차 경험적 항생제로 사용하며, 배양 결과와 치료 반응에 따라서 변경한다. 대개 4-6주간 항생제를 유지하도록 권고하지만, 아직 적절한 항생제 사용기간이나 치료반응의 평가시기, 그리고 수술적 배액이 필요한 시기에 대해서는 더 연구가 필요하다.

#### 만성 통증

다낭신에서의 만성 옆구리 또는 허리통증은 신장 또는 간의 급속한 낭종의 성장과 관련된 신장성통증과 낭종의 성장과는 전혀 일치하지 않는 물리적인 통증이 있을 수 있다(예, 요통) [39]. 만성 신장통증(옆구리 통증 또는 요통)은 다낭신의 가장 흔한 신장 증상으로 급성 통증이 발생한 후 신장을 지배하는 감각신경 및 자율신경계의 지속적인 활성화로 인해 생긴다고 알려져 있다[40]. 만성적인 통증은 환자의 삶의 질을 저하시키고, 이로 인한 진통소염제의 반복적인 복용은 신장기능을 악화시킬 수 있으므로, 적절한 통증치료가 필요하다. 약물치료로는 비스테로이드성 소염제의 사용을 피하고 아세트아미노펜으로 시작하여, 단독요법으로 조절되지 않을 때에는 경한 마약성 진통제(예, 트라마돌)를 병합하여 사용해 볼 수 있다. 대개 모르핀 계열의 강한 마약성 진통제를 쓰는 경우는 드물다. 비스테로이드성 소염제도 단기간 아세트아미노펜과 병합하여 사용해 볼 수 있으나 신장기능이 떨어진 환자에서는 주의를 요한다. 약물치료로도 조절되지 않는 통증이 있을 때에는 낭종 경화요법이나 복강신경차단술(ceeliac plexus blockade) 등이 사용될 수 있다[39].

### 뇌동맥파리

뇌동맥파리(intracranial aneurysm)는 다낭신 환자의 9-12%에서 동반되며, 뇌동맥파리나 뇌출혈의 가족력이 있는 환자에서 더 빈번하게 일어난다[41]. 뇌동맥파리가 일반인구(2-3%)보다 다낭신 환자에서 더 빈번하게 일어나며, 또한 더 조기(다낭신 vs 일반인구집단, 41 vs 51세)에 파열되어 뇌출혈을 발생시킬 수 있기 때문에 임상적으로 가장 중요한 신장의 합병증이다. 그러나 크기가 작거나 출혈의 위험을 지니지 않은 뇌동맥파리가 대부분이므로, 뇌동맥파리나 뇌출혈의 가족력을 지녔거나, 뇌출혈의 과거력을 지닌 환자를 제외하고는 모든 다낭신 환자에서의 뇌동맥파리의 선별검사는 필요하지 않다. 선별검사로는 뇌 magnetic resonance angiography (MRA)를 사용하며, 가족력이 있는 환자에서는 선별 검사에서 양성 소견이면서 무증상이면 크기에 따라 6-24개월 간격으로 뇌 MRA를 추적관찰한다[42]. 선별검사서 음성 소견이면 5-10년 후 뇌 MRA를 재시행해 볼 것을 권유한다. 뇌동맥 파리가 파열되었거나 증상을 동반한 뇌동맥 파리의 경우에는 뇌동맥 파리의 경부(neck)를 외과적으로 클립(clipping)하거나 혈관 내 코일(endovascular coiling) 치료를 한다.

### 간낭종

간낭종은 다낭신 환자의 가장 흔한 신장의 합병증으로 80-90%에서 동반되어 있다. 대부분은 증상을 초래하지 않지만 약 20%에서는 간낭종의 성장에 따른 물리적인 압박감, 통증, 포만감 등이 발생할 수 있으며, 특히 여성에서는 다산력이 있거나 여성호르몬을 복용한 경우 연령이 증가함에 따라 간낭종의 성장이 뚜렷해진다고 알려져 있다[43]. 간낭종의 치료는 절대적으로 환자의 증상을 줄이는 데 있다. 예방적으로는 경구 피임약을 중단하도록 권유하고, 급만성 통증에 대해서는 적절한 진통제를 사용한다. 약물치료(소마토스타틴 유사체) 또는 수술적 치료(낭종 배액술, 경피적 간동맥 색전술, 간이식)는 증상이 심한 일부 환자에서만 시도되고 있다.

### 고위험군에서 시도되는 새로운 약물 치료제

낭종 세포의 신호전달계 연구 결과 낭종 세포내 칼슘 항상성의 변화와 cAMP 증가가 핵심적인 이상으로 제안되었다[44]. 이러한 변화의 이차 결과로 하부의 여러 신호전달계에 변화가 나타나는데 이를 차단하거나 억제할 수 있는 약물들이 시도되고 있으며, 전임상시험과 임상시험이 진행 중이다. 이들 중 최근 주요 결과가 발표된 바소프레신 수용체 길항제(vasopressin receptor 2 antagonist, V2RA), 소마토스타틴 유사체(somatostatin analogue, SA)를 중심으로 소개하겠다.

### cAMP 억제

#### 바소프레신 수용체 길항제(V2RA)

콩팥 집합관 주세포(principal cell)의 basolateral membrane에 위치한 V2R는 바소프레신과 결합하면 adenylyl cyclase를 활성화해서 cAMP를 증가시킨다. 전임상 연구에서 cAMP는 낭종액 분비와 세포 증식을 유도하여 낭종 성장에 관여한다고 밝혀졌고, 다낭신 동물모델과 AVP knockout 마우스를 교배한 경우 낭종 성장이 현저히 감소되는 결과를 확인할 수 있다[45]. 이런 바소프레신의 작용을 차단할 수 있는 약물이 탭탄(vaptans)들로, 톨탭탄(tolvaptan)이 현재 저나트륨혈증의 조절에 대해서 허가되어 시판 중이다. 여러 동물실험 결과를 바탕으로 2007년부터 톨탭탄의 효능과 안정성을 평가하는 tolvaptan efficacy and safety in management of autosomal dominant polycystic kidney disease and its outcomes (TEMPO) 3/4 연구가 시작되어 2013년 말 연구결과가 발표되었다[46,47]. 50세 이하의 성인으로 TKV > 750 mL이고 GFR > 60 mL/min (Cockcroft-Gault 추정식 이용)에 해당하는 1,445명의 다낭신 환자들이 참여대상이었다. 톨탭탄을 3년간 투여하였을 때 콩팥 부피 증가가 위약군에서 연 5.5%인 반면 치료군에서 2.8%로 나타나 약 50%의 억제 효과를 나타냈다. 또한 통증과 콩팥기능 감소 속도를 완화하였다. 이런 결과는 일본인을 대상으로 한 하위군 분석(n = 177)에서도 마찬가지였다[48]. 그러나 톨탭탄 투여군에서 소변량 증가를 비롯한 여러 부작용이 많았고, 이에 따라서 중도 탈락률이 23% (위약군 13.8%)에 달했다. 이 점에 대해서 미국 FDA에서는 결과 지표 추정값의 정확성에 영향을 미쳤을 가능성을 우려하였다. 한편 간 효소 수치 상승이 약 5%에서 관찰되어 고용량 장기 투여에 따른 간독성 위험에 대한 우려가 제기되었다. 투여 후 3-14개월의 기간에 3건의 약물 유발성 간독성이 확인되었으나, 중증 간부전으로의 진행은 없었다. 그러나 FDA에서는 3,000명에 1건 비율로 중증 간부전 위험을 예상하고 이에 대한 적절한 대처(risk evaluation and mitigation strategies)를 요구했다. 현재 미국에서는 TEMPO 연장 연구가 진행 중이며, 유럽과 캐나다에서는 희귀약품 지정을 받았고, 일본에서는 허가승인을 받은 상태다.

#### 소마토스타틴 유사체(somatostatin analogues)

소마토스타틴 유사체인 옥트레오티드(octreotide)를 뇌하수체 종양 치료를 위해 장기간 투여했던 다낭신 환자에서 낭종 크기의 변화가 없음을 관찰한 뒤 여러 동물실험과 일부 소규모 임상연구에서 SA가 콩팥과 간의 낭종을 억제한다고 밝혀졌다[49]. 소마토스타틴 수용체중 sst2는 콩팥 조직과 담

관 및 간낭종 세포에 분포하고 있으며, 여기에 소마토스타틴이 결합하면 cAMP를 억제한다. 이태리 연구자들이 옥트레오타이드가 신낭종 억제에 어떤 영향을 미치는지 효과를 보기 위해서 12명의 환자를 대상으로 6개월 교차설계 연구를 수행했다[49]. 대상 환자들은 TKV 약 2.4 L에 혈청 크레아티닌 (serum creatinine) 1.9 mg/dL로 진행된 단계였다. 단기간에 소수의 환자를 대상으로 한 파일럿 연구 결과지만, TKV 및 낭종 크기의 증가를 줄이는 효과를 관찰한 반면 부작용은 위장관 장애 정도로 경미했으며 대부분 저절로 호전되어 안전성 측면에서도 우수했다. 이후 이들은 장기간의 위약대조 연구를 계획했고, 그 결과가 A long-acting somatostatin on disease progression in nephropathy due to autosomal dominant polycystic kidney disease 연구이다[50]. 이태리의 5개 대학병원이 참여했고, MDRD 추정 GFR > 40인 성인을 대상으로 두 군에 각각 40, 39명의 환자가 등록되어 총 3년간 추적관찰했다. 일차 평가 지표로 1년, 3년째 TKV의 변화 및 Iohexol clearance를 이용한 GFR의 변화를 평가했다. 1년과 3년째 TKV 변화율을 비교해 보면, 1년째 TKV, 낭종 부피(total cyst volume)의 변화 모두 유의하게 옥트레오타이드군에서 작았으나(46.2 vs. 143.7 mL,  $p = 0.032$ ), 3년째는 유의수준에 도달하지는 못했다. 즉, 첫 1년째 성장억제 효과가 가장 큰 결과를 의미하고, 이는 TEMPO 연구에서도 비슷한 결과로서 치료 시작 초기에 낭종 내부로의 체액 분비가 급격하게 줄면서 낭종이 위축되지만, 시간이 지날수록 이러한 이득이 줄어들기 때문이라고 본다. GFR 결과가 흥미로운데, 3년까지의 전체적인 변화율은 유의한 차이가 없지만, 이를 기간별로 나누어 분석한 결과 옥트레오타이드 치료군에서 1년까지는 차이가 없다가 이후에 안정되는 현상을 볼 수 있다. 1년째 GFR의 변화율과 3년째 변화율의 상관관계를 분석했을 때, 위약군에서는 1년째 GFR 감소가 클수록 3년째도 GFR 감소가 큰 데 반해서 옥트레오타이드군에서는 1년째 GFR 감소가 클수록 3년째 GFR 감소 폭이 작은 반대의 경향을 관찰할 수 있었다. 즉, 치료 초기에 GFR이 큰 폭으로 감소할수록 장기 효과를 기대할 수 있다는 뜻으로 마치 당뇨병 신증에서 ACEi를 투여했을 때의 반응과 흡사하다. 현재 대상자를 98명까지 늘린 후속 연구(NCT 01377246)가 시작되었고, 이외에도 또 다른 SA인 란레오타이드(lanreotide)를 이용한 임상 연구(DIPAK1, LIPS)가 유럽을 중심으로 진행 중이다[51].

SA는 mammalian target of rapamycin (mTOR) 억제제나 톨렙탄 등의 다른 후보 약물에 비해서 장기 부작용이 상대적으로 미미하다는 점 외에 소마토스타틴 수용체가 간담도에도

존재하고, 옥트레오타이드 및 란레오타이드(lanreotide)가 간낭종의 성장을 늦추는 데도 효과가 있다는 장점이 있다[52,53].

#### *mTOR inhibitor*

이식면역억제제인 라파마이신(rapamycin = sirolimus)은 세포 내에서 FK506 결합 단백질(FK506 binding protein)과 결합한 뒤 mTOR을 억제한다. mTOR은 세포 증식에 관련된 여러 가지 신호 기전을 조절한다고 알려져 있으며, mTOR 억제제는 신세관 세포 증식을 억제하여 상염색체우성 다낭신의 치료에 큰 역할을 할 것으로 기대를 모았다. 실제로 mTOR 억제제는 세포주 실험이나 동물 실험에서 낭종 상피세포의 증식을 억제하여 낭종 성장을 줄이고, 신기능의 악화를 방지했다[54-56]. 그러나 이후 발표된 두 가지 대규모 무작위 임상시험 결과는 mTOR 억제제의 효능을 입증하는 데 실패하였다. Serra 등[57]이 100명의 비교적 신기능이 보존되어 있는( $> 70$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) 다낭신 환자를 대상으로 sirolimus를 18개월 투여하였을 때 대조군에 비해 신장용적이나 신기능에 차이가 없었다. 또한 평균 GFR 53-56 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>이고 TKV 1,900-2,000 mL에 해당하는 상대적으로 진행된 단계의 다낭신 환자 433명을 대상으로 everolimus를 2년간 투여한 연구에서도 초기 1년째 신장용적의 증가 속도를 줄이는 효과가 있었으나 2년째에는 차이가 관찰되지 않았고, 오히려 everolimus 투여군에서 신기능 감소 속도가 빠름을 보고하였다[58]. 게다가 두 연구 모두 mTOR 억제제를 투여한 군에서 부작용이 더 많았고, 충분한 용량에 도달하는 데 제한이 되고 있다[59]. 동물 실험에서 효능을 나타낸 용량은 인간에서 사용한 용량의 약 열 배에 달한다는 점을 고려해야 한다[60]. 부작용을 줄이면서 낭종세포 억제 효과를 최대화하기 위해서 라파마이신에 엽산을 중합하여 낭종 세포를 타깃하는 전략이 시도되고 있다[61].

#### *Pravastatin*

고혈압이 있는 110명의 소아 다낭신 환자를 대상으로 프라바스타틴(pravastatin)과 위약의 효과를 3년간 추적 비교한 연구에서 치료군에서 콩팥 부피의 증가가 유의하게 적었다[62]. 그러나 성인 다낭신 환자 49명을 대상으로 한 무작위 연구에서는 2년간의 비교에서 유의한 차이가 없었기 때문에 결론을 내기는 어렵다[63]. 콩팥 기능이 정상인 초기의 다낭신 환자에서 고지혈증이 동반되어 있다면, 지질 조절 외에 낭종 성장 억제를 위해서 스타틴을 적극적으로 고려해 볼 수 있겠다.

## 결 론

본론에서 기술한 V2RA, SA 외에도 Src 억제제(bosutinib), KD019 같은 tyrosine kinase 억제제들의 임상시험이 진행 중이고 다양한 계열의 후보 약물들이 전임상 시험 중에 있다. 뿐만 아니라, 효능이 확인된 서로 다른 계열의 약물을 병합하면 추가 이득이 있는지에 대해서 시도가 시작되고 있다[64-66].

다낭신 환자를 진료하고 있는 임상 의들은 적극적으로 혈압을 조절하면서 낭종 성장을 직접 억제할 수 있는 새로운 약물들에 대한 임상 시험 상황을 추시하면서 환자들에게 최신 정보를 제공해야 한다. 특히 영상 검사 추적 및 가족력 정보를 활용하여 고위험군을 선별하고, 필요하다면 다낭신 전문 클리닉에 의뢰하여 교육 및 고위험군 대상자들이 임상 시험에 참여할 수 있는 기회를 갖도록 돕는 등의 방안도 고려해야 한다. 본 종설에서 다루지 않은 다낭신의 진단 및 다른 합병증에 대한 관리에 대해서 추가 정보가 필요하다면 2015년 발표된 KDIGO 진료 지침을 참고하도록 권한다[2].

**중심 단어:** 다낭신; 만성콩팥병; 고혈압

## 감사의 글

20년 가까이 다낭신 클리닉을 운영하면서 환자들의 진료에 힘쓰고 있는 안규리(서울대학교병원), 이규백(강북삼성병원) 교수님의 지도에 감사를 표한다. 또한 다낭신 환우들의 모임인 다낭사랑([www.pkdkorea.co.kr/](http://www.pkdkorea.co.kr/))은 환우들에게 질병에 대한 최신 정보를 제공하고 있으며, 국제 다낭신 재단(<http://www.pkdinternational.org/>)과 함께 다낭신의 극복을 위해서 노력하고 있다.

본 논문은 보건복지부의 재원으로 한국보건산업진흥원의 보건 의료 기술 연구 개발 사업 지원에 의하여 이루어졌다(과제 고유번호: HI12C0014).

## REFERENCES

1. Bennett WM. Autosomal dominant polycystic kidney disease: 2009 update for internists. *Korean J Intern Med* 2009; 24:165-168.
2. Chapman AB, Devuyst O, Eckardt KU, et al. Autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): executive summary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2015;88: 17-27.

3. Grantham JJ, Torres VE, Chapman AB, et al. Volume progression in polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2006; 354:2122-2130.
4. Harris PC, Bae KT, Rossetti S, et al. Cyst number but not the rate of cystic growth is associated with the mutated gene in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:3013-3019.
5. Chapman AB, Stepniakowski K, Rahbari-Oskoui F. Hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010;17:153-163.
6. Chapman AB, Johnson AM, Gabow PA, Schrier RW. Overt proteinuria and microalbuminuria in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1994;5:1349-1354.
7. Johnson AM, Gabow PA. Identification of patients with autosomal dominant polycystic kidney disease at highest risk for end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:1560-1567.
8. Hateboer N, v Dijk MA, Bogdanova N, et al. Comparison of phenotypes of polycystic kidney disease types 1 and 2. European PKD1-PKD2 Study Group. *Lancet* 1999;353:103-107.
9. Cornec-Le Gall E, Audrézet MP, Chen JM, et al. Type of PKD1 mutation influences renal outcome in ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:1006-1013.
10. Choi R, Park HC, Lee K, et al. Identification of novel PKD1 and PKD2 mutations in Korean patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *BMC Med Genet* 2014; 15:129.
11. Barua M, Cil O, Paterson AD, et al. Family history of renal disease severity predicts the mutated gene in ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1833-1838.
12. Pei Y. Practical genetics for autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephron Clin Pract* 2011;118:c19-30.
13. Chapman AB, Bost JE, Torres VE, et al. Kidney volume and functional outcomes in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:479-486.
14. Irazabal MV, Rangel LJ, Bergstralh EJ, et al. Imaging classification of autosomal dominant polycystic kidney disease: a simple model for selecting patients for clinical trials. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:160-172.
15. Meijer E, Boertien WE, Nauta FL, et al. Association of urinary biomarkers with disease severity in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: a cross-sectional analysis. *Am J Kidney Dis* 2010;56:883-895.
16. Park HC, Hwang JH, Baek SH, et al. The Usefulness of Urinary Angiotensinogen as a Biomarker of Renal Progression in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Korean J Nephrol* 2011;30:506-515.
17. Kistler AD, Serra AL, Siwy J, et al. Urinary proteomic bio-



- markers for diagnosis and risk stratification of autosomal dominant polycystic kidney disease: a multicentric study. *PLoS One* 2013;8:e53016.
18. Nagao S, Nishii K, Katsuyama M, et al. Increased water intake decreases progression of polycystic kidney disease in the PCK rat. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2220-2227.
  19. Torres VE, Bankir L, Grantham JJ. A case for water in the treatment of polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1140-1150.
  20. Higashihara E, Nutahara K, Tanbo M, et al. Does increased water intake prevent disease progression in autosomal dominant polycystic kidney disease? *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:1710-1719.
  21. Meijer E, Casteleijn NF. Riding the waves: evidence for a beneficial effect of increased water intake in autosomal dominant polycystic kidney disease patients? *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:1615-1617.
  22. Barash I, Ponda MP, Goldfarb DS, Skolnik EY. A pilot clinical study to evaluate changes in urine osmolality and urine cAMP in response to acute and chronic water loading in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:693-697.
  23. Eeder T, Schrier RW. Hypertension in autosomal-dominant polycystic kidney disease: early occurrence and unique aspects. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:194-200.
  24. Schrier R, McFann K, Johnson A, et al. Cardiac and renal effects of standard versus rigorous blood pressure control in autosomal-dominant polycystic kidney disease: results of a seven-year prospective randomized study. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1733-1739.
  25. Sarnak MJ, Greene T, Wang X, et al. The effect of a lower target blood pressure on the progression of kidney disease: long-term follow-up of the modification of diet in renal disease study. *Ann Intern Med* 2005;142:342-351.
  26. Chapman AB, Torres VE, Perrone RD, et al. The HALT polycystic kidney disease trials: design and implementation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:102-109.
  27. Schrier RW, Abebe KZ, Perrone RD, et al. Blood pressure in early autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2014;371:2255-2266.
  28. Torres VE, Abebe KZ, Chapman AB, et al. Angiotensin blockade in late autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2014;371:2267-2276.
  29. Nagao S, Nishii K, Yoshihara D, et al. Calcium channel inhibition accelerates polycystic kidney disease progression in the Cy/+ rat. *Kidney Int* 2008;73:269-277.
  30. Ahn C. Autosomal dominant polycystic kidney disease. In: *The Korean Society of Nephrology, ed. Clinical Nephrology*. Seoul: Koonja Publishing Inc., 2015:479-496.
  31. Chapman AB, Gabow PA, Schrier RW. Reversible renal failure associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors in polycystic kidney disease. *Ann Intern Med* 1991;115:769-773.
  32. Peces R, Aguilar A, Vega C, Cuesta E, Peces C, Selgas R. Medical therapy with tranexamic acid in autosomal dominant polycystic kidney disease patients with severe haematuria. *Nefrologia* 2012;32:160-165.
  33. Vujkovic B, Sabovic M. A successful treatment of life-threatening bleeding from polycystic kidneys with anti-fibrinolytic agent tranexamic acid. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2006;17:589-591.
  34. Grampas SA, Chandhoke PS, Fan J, et al. Anatomic and metabolic risk factors for nephrolithiasis in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2000;36:53-57.
  35. Qu M, Ramirez-Giraldo JC, Leng S, et al. Dual-energy dual-source CT with additional spectral filtration can improve the differentiation of non-uric acid renal stones: an ex vivo phantom study. *AJR Am J Roentgenol* 2011;196:1279-1287.
  36. Umbreit EC, Childs MA, Patterson DE, Torres VE, LeRoy AJ, Gettman MT. Percutaneous nephrolithotomy for large or multiple upper tract calculi and autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Urol* 2010;183:183-187.
  37. Sallée M, Rafat C, Zahar JR, et al. Cyst infections in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1183-1189.
  38. Lantinga MA, Drenth JP, Gevers TJ. Diagnostic criteria in renal and hepatic cyst infection. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:744-751.
  39. Casteleijn NF, Visser FW, Drenth JP, et al. A stepwise approach for effective management of chronic pain in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29 Suppl 4:iv142-153.
  40. Hogan MC, Norby SM. Evaluation and management of pain in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010;17:e1-e16.
  41. Pirson Y, Chauveau D, Torres V. Management of cerebral aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:269-276.
  42. Irazabal MV, Huston J 3rd, Kubly V, et al. Extended follow-up of unruptured intracranial aneurysms detected by presymptomatic screening in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:1274-1285.
  43. Sherstha R, McKinley C, Russ P, et al. Postmenopausal estrogen therapy selectively stimulates hepatic enlargement in women with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Hepatology* 1997;26:1282-1286.
  44. Kim SW. Pathogenesis and new treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Korean J Nephrol* 2011;

- 30:231-238.
45. Wang X, Wu Y, Ward CJ, Harris PC, Torres VE. Vasopressin directly regulates cyst growth in polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:102-108.
  46. Torres VE, Meijer E, Bae KT, et al. Rationale and design of the TEMPO (Tolvaptan Efficacy and Safety in Management of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease and its Outcomes) 3-4 Study. *Am J Kidney Dis* 2011;57:692-699.
  47. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2012;367:2407-2418.
  48. Muto S, Kawano H, Higashihara E, et al. The effect of tolvaptan on autosomal dominant polycystic kidney disease patients: a subgroup analysis of the Japanese patient subset from TEMPO 3:4 trial. *Clin Exp Nephrol* 2015 Feb 7. [Epub ahead of print]
  49. Ruggenti P, Remuzzi A, Ondei P, et al. Safety and efficacy of long-acting somatostatin treatment in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2005;68:206-216.
  50. Caroli A, Perico N, Perna A, et al. Effect of longacting somatostatin analogue on kidney and cyst growth in autosomal dominant polycystic kidney disease (ALADIN): a randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2013;382:1485-1495.
  51. Meijer E, Drenth JP, d'Agnolo H, et al. Rationale and design of the DIPAK 1 study: a randomized controlled clinical trial assessing the efficacy of lanreotide to Halt disease progression in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2014;63:446-455.
  52. van Keimpema L, Nevens F, Vanslembrouck R, et al. Lanreotide reduces the volume of polycystic liver: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2009;137:1661-1668.e1-2.
  53. Gevers TJ, Chrispijn M, Wetzels JF, Drenth JP. Rationale and design of the RESOLVE trial: lanreotide as a volume reducing treatment for polycystic livers in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *BMC Nephrol* 2012;13:17.
  54. Tao Y, Kim J, Schrier RW, Edelstein CL. Rapamycin markedly slows disease progression in a rat model of polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:46-51.
  55. Wahl PR, Serra AL, Le Hir M, Molle KD, Hall MN, Wüthrich RP. Inhibition of mTOR with sirolimus slows disease progression in Han:SPRD rats with autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD). *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:598-604.
  56. Zafar I, Belibi FA, He Z, Edelstein CL. Long-term rapamycin therapy in the Han:SPRD rat model of polycystic kidney disease (PKD). *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:2349-2353.
  57. Serra AL, Poster D, Kistler AD, et al. Sirolimus and kidney growth in autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2010;363:820-829.
  58. Walz G, Budde K, Mannaa M, et al. Everolimus in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2010;363:830-840.
  59. Watnick T, Germino GG. mTOR inhibitors in polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2010;363:879-881.
  60. Novalic Z, van der Wal AM, Leonhard WN, et al. Dose-dependent effects of sirolimus on mTOR signaling and polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:842-853.
  61. Shillingford JM, Leamon CP, Vlahov IR, Weimbs T. Folate-conjugated rapamycin slows progression of polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:1674-1681.
  62. Cadnapaphornchai MA, George DM, McFann K, et al. Effect of pravastatin on total kidney volume, left ventricular mass index, and microalbuminuria in pediatric autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:889-896.
  63. Fassett RG, Coombes JS, Packham D, Fairley KF, Kincaid-Smith P. Effect of pravastatin on kidney function and urinary protein excretion in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Scand J Urol Nephrol* 2010;44:56-61.
  64. Aguiari G, Catizone L, Del Senno L. Multidrug therapy for polycystic kidney disease: a review and perspective. *Am J Nephrol* 2013;37:175-182.
  65. Hopp K, Hommerding CJ, Wang X, Ye H, Harris PC, Torres VE. Tolvaptan plus pasireotide shows enhanced efficacy in a PKD1 model. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:39-47.
  66. Chrispijn M, Drenth JP. Everolimus and long acting octreotide as a volume reducing treatment of polycystic livers (ELATE): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2011;12:246.